

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.36-003.826

*Л. К. Пальгова, А. Ю. Барановский, Т. И. Ушакова, А. С. Юркина, Д. В. Блинов***ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ
(РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ DIREG 2)**

Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Неалкогольная жировая болезнь печени все чаще рассматривается в качестве важной и всеобъемлющей проблемы общественного здоровья, которая способна привести к циррозу и раку печени. Известно, что это наиболее распространенное заболевание печени, при этом данные эпидемиологии ограничены. Глобальная тенденция роста распространенности данной патологии определила необходимость масштабного эпидемиологического исследования этой болезни в России. Исследование DIREG 2 показало, что распространенность болезни у амбулаторных пациентов в России увеличилась. Высокая ее распространенность была зарегистрирована у первичных или повторно обратившихся в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения пациентов вне зависимости от причины обращения. Библиогр. 55 назв. Ил. 4. Табл. 1.

Ключевые слова: DIREG 2, эпидемиология, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, распространенность заболевания.

**EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
IN THE NORTH-WEST REGION OF RUSSIA (RESULTS OF A OPEN MULTICENTER
PROSPECTIVE STUDY DIREG 2)***L. K. Palgova, A. Yu. Baranovsky, T. I. Ushakova, A. S. Yurkina, D. V. Blinov*

St Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasingly recognized as an important problem that can lead to cirrhosis and hepatic failure. It may be the most prevalent liver disease. However, knowledge of the epidemiology is limited. These findings encourage to conduct a larger sample size study to evaluate the real prevalence of NAFLD in the Russian population. It is important to know current prevalence of NAFLD. DIREG 2 study was performed under umbrella of leading Russian professional societies in partnership with Sanofi Russia. Objective: to estimate the prevalence of NAFLD within the general practitioner's and gastroenterologist's patient flow. It is important to know current prevalence of NAFLD in North-West region and to compare with DIREG 2 results. Materials and methods. Epidemiologic, observational, multicenter study assessing the prevalence of NAFLD among patients outpatient practice. A total of 50 145 patients (3769 in North-West region) including those suspect-

ed of having NAFLD criteria were enrolled in the Program. The investigators were qualified doctors (GPs \ therapist's \ gastroenterologists), providing outpatient care for the population. The epidemiological data were obtained, recorded during two routine patient visits to investigating centers. Study results. Percentage of patients with revealed NAFLD within the patient flow primary or consistently coming to selected doctors for any reason including those suspected of having NAFLD was 37,3 % in Russia vs 49,1 % in North West Region. Conclusion. Prevalence of NAFLD among patient flow of doctors in Russia is quite high. It has been revealed a high prevalence of NANCFLD within the patient flow primary or consistently coming to selected by doctors for any reason. Refs 55. Figs 4. Table 1.

Keywords: DIREG 2, epidemiology, NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, NASH, non-alcoholic steatohepatitis, prevalence.

Введение

На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) прочно закрепила за собой звание самой распространенной патологии в структуре заболеваний печени [1, 2]. Впервые понятие «неалкогольный стеатогепатит» было сформулировано в 1980 г., когда в биоптатах печени пациентов, не принимавших алкоголь в токсичных дозах, была отмечена типичная морфологическая картина алкогольного гепатита [3].

Спустя 35 лет НАЖБП по-прежнему остается в центре внимания гастроэнтерологов, кардиологов и эндокринологов. Такой интерес к проблеме со стороны разных специалистов обусловлен существованием тесной взаимосвязи между наличием этого заболевания и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, что неоднократно подтверждалось в ходе многих исследований [4–8]. Метаанализ семи исследований, включающих в общей сложности около 3500 человек, продемонстрировал, что неалкогольная жировая болезнь печени, выявляемая при ультразвуковом исследовании, в высокой степени коррелирует с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии и увеличением распространенности атеросклеротических бляшек [9]. Отмечено, что даже в отсутствии ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа у молодых пациентов с НАЖБП имеются эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка, что, безусловно, вызывает беспокойство кардиологов [10]. В связи с тем что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующее место в мире, изучение НАЖБП приобретает еще большую значимость [8, 11]. Также достоверно известно, что пациенты, страдающие метаболическим синдромом, имеют максимальный риск развития неалкогольной жировой болезни печени [12], а среди пациентов с наличием сахарного диабета 2-го типа распространенность НАЖБП достигает 80 % [8]. Метаанализ эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах Европы, а также в США, показывает, что среди взрослого населения распространенность метаболического синдрома довольно высока и достигает до 25 %. Лидерами являются экономически развитые страны, в частности США, где метаболическим синдромом страдают около 47 млн человек [13]. По данным российских исследователей, 60 % больных, страдающих артериальной гипертензией не менее 5 лет, имеют метаболический синдром, а среди лиц с сахарным диабетом 2-го типа распространенность метаболического синдрома возрастает до 90 % [14].

С недавних пор обсуждается вопрос о целесообразности включения НАЖБП в критерии диагностики метаболического синдрома. Так, по некоторым данным,

при сочетании абдоминального ожирения и метаболического синдрома неалкогольная жировая болезнь печени диагностировалась в 100 % случаев [15]. Удручающая статистика наблюдается в педиатрической практике, где стеатоз печени является наиболее распространенной патологией печени среди детей в возрасте от 2 до 19 лет, и при этом наиболее высокий уровень распространенности стеатоза зафиксирован у детей, страдающих ожирением [16]. Известные меры профилактики НАЖБП в виде нормализации уровня глюкозы плазмы крови, массы тела и ограничения потребления алкоголя при современном образе жизни, который характеризуется гиподинамией, психоэмоциональным напряжением и неправильным питанием, не всегда выполнимы на практике [8, 17].

Так, согласно результатам клинико-эпидемиологического исследования DIREG 1, проведенного в Российской Федерации в 2007 г., распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник, составила 27 % [18–20]. Интересно, что в ходе анализа результатов были установлены значительные колебания распространенности неалкогольной жировой болезни печени у населения различных регионов России. Самой низкой она оказалась у населения южных регионов европейской части России (19,6 %), самой высокой — у населения Сибири (31,6 %) [21].

В 2013–2014 гг. под эгидой ведущих профессиональных сообществ в партнерстве с компанией «Санофи Россия» было реализовано самое масштабное в мире эпидемиологическое исследование распространенности неалкогольной жировой болезни печени с участием более 50 тыс. пациентов амбулаторных лечебно-профилактических учреждений. В исследовании DIREG 2 общая распространенность НАЖБП по России составила 37,3 % [22–24]. Представляют большой научный и практический интерес оценка распространенности НАЖБП у пациентов, обращающихся к специалистам амбулаторного звена в Северо-Западном регионе Российской Федерации, и сравнение результатов с данными по России для понимания региональных особенностей структуры заболеваемости НАЖБП, что можно было бы использовать при разработке и внедрении профилактических и реабилитационных программ.

Цель исследования заключалась в оценке распространенности неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинического звена. В ходе исследования проводился анализ распространенности факторов риска НАЖБП и определялась их значимость по частоте встречаемости в каждой возрастной подгруппе. Также рассматривалось соотношение количества случаев нецирротической стадии заболевания (неалкогольный стеатоз и стеатогепатит) и цирроза печени. Полученные результаты скринированной популяции пациентов Северо-Западного региона сравнивались с данными по Российской Федерации.

Материалы и методы

Работа проводилась в рамках открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG 2 по изучению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинической практики.

В исследовании участвовало 3769 пациентов Северо-Западного региона, отвечающих критериям включения/невключения, из них 1261 мужчина и 2508 жен-

щин. В возрастной структуре мужчин преобладала группа 50–59-летних (25,1 %), а в возрастной структуре женщин — группа 60–69-летних (32,2 %).

Исследование проводилось во время двух рутинных визитов пациентов в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения. Во время первого визита обследование включало стандартный клинический осмотр с регистрацией жалоб, анамнеза, физикальных данных и лабораторно-инструментальных исследований, таких как определение маркеров гепатитов В и С, активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), липидного спектра крови: триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровня глюкозы, а также ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы и селезенки. Через один месяц во время второго визита у пациентов с подозрением на НАЖБП проводился сбор дополнительных данных о заболевании, при наличии какого-либо отклонения, выявленного во время первого визита, биохимические тесты повторялись или дополнялись при необходимости исследованием активности щелочной фосфатазы, уровня билирубина, альбумина, гамма-глобулина и сывороточного железа. В рамках второго визита также выполнялась детальная регистрация режима приема алкоголя в случае изменения статуса его приема.

К группе с подозрением на наличие НАЖБП относили пациентов, у которых в ходе первого визита выявляли хотя бы один из известных факторов риска или признаков НАЖБП: любые фенотипические признаки хронического заболевания печени (гепатомегалия, телеангиоэктазии, иктеричность склер и т.д.), любые отклонения биохимических показателей крови, характеризующие повреждение печени (активность печеночных аминотрансфераз, гамма-глутаминтранспептидазы, уровень протромбинового времени и т.д.), а также патологические изменения в структуре паренхимы печени, признаки расширения воротной и селезеночной вен (по данным УЗИ).

Если у пациента во время физикального осмотра выявляли наличие хотя бы двух признаков, таких как телеангиоэктазия, иктеричность склер, пальмарная эритема, «хлопающий» тремор, гепатомегалия или спленомегалия, диаметр воротной вены более 12 мм или неоднородную структуру печени (по данным УЗИ), то его включали в группу с подозрением на цирроз печени.

В группу неалкогольного стеатоза (НАС) относили всех пациентов, у которых был исключен диагноз цирроза печени и не отмечалось повышения активности аминотрансфераз или других печеночных показателей ни на одном из визитов, а также имелись признаки стеатоза печени по данным УЗИ. Если же помимо ультразвуковых признаков стеатоза у пациентов выявлялось повышение активности АЛТ/АСТ и (или) ГГТ более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы во время двух визитов, то их причисляли к группе неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Пациенты с НАСГ и НАС составили группу с неалкогольной формой нецирротической жировой болезни печени (НАНЦЖБП).

Статистические методы, использованные в исследовании, носили описательный характер. Уровень статистической значимости исследования составлял 5 % (или 0,05). Выбор статистического критерия оценки зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (диспер-

сионный анализ, t-критерий Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количественных признаков представлены средние значения и стандартные ошибки среднего, стандартные отклонения, медиана, 25- и 75-процентные квартили. Статистический анализ проведен в стандартном пакете статистических программ SAS 9.3 (SAS Institute Inc., США).

Результаты и обсуждение

Исследователями являлись 75 квалифицированных врачей Санкт-Петербурга (терапевты, гастроэнтерологи, врачи общей практики), которые обеспечивают амбулаторное обслуживание населения. Контингент обследованных 3769 пациентов Северо-Западного региона составили 1261 мужчина (средний возраст $51,9 \pm 14,0$ лет) и 2508 женщин (средний возраст $57,4 \pm 12,5$ лет). Социальный статус пациентов на момент включения в исследования был представлен следующим образом: большинство пациентов имели постоянную работу (51,9%), 33,7% были пенсионерами, 0,9% — студентами, 2,4% — безработными, лица с ограниченными возможностями и инвалиды составили 11,1% участников. Климактерический период был отмечен у 1789 (71,1%) женщин. Интересно, что только 63 из них использовали менопаузальную гормонотерапию.

Среди всех включенных в анализ пациентов НАЖБП диагностирована у 1852 из 3769 (49,1%). По данным УЗИ, чаще встречались неоднородная структура печени, увеличение размеров печени и неоднородная структура поджелудочной железы (рис. 1).

По результатам УЗИ в Санкт-Петербурге выявлена достоверно более высокая по сравнению с результатами по России доля стеатоза печени: 57,2% у пациентов

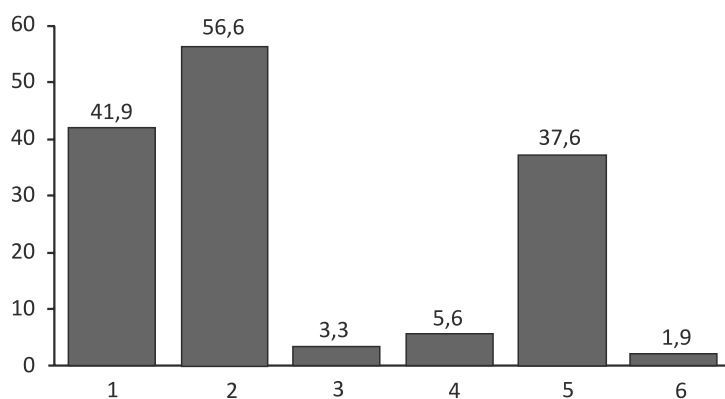


Рис. 1. Результаты УЗИ печени, поджелудочной железы и селезенки при включении в исследование в Санкт-Петербурге, %: 1 — увеличение размеров печени; 2 — неоднородная структура печени; 3 — диаметр портальной вены > 12 мм; 4 — увеличение размеров поджелудочной железы; 5 — неоднородная структура поджелудочной железы; 6 — увеличение размеров селезенки

Северо-Западного региона (рис. 2) против 38,6 % в целом по России участников DIREG 2. Аналогичные данные были получены по выявлению липоматоза поджелудочной железы: 15,2 % пациентов Северо-Западного региона и только 13,7 % по России, при этом различия были статистически достоверны ($p < 0,01$). Отсутствие изменений на УЗИ было зарегистрировано у 16,6 % пациентов Северо-Западного региона, в целом по России в рамках DIREG 2 этот показатель составлял 19,2 %.

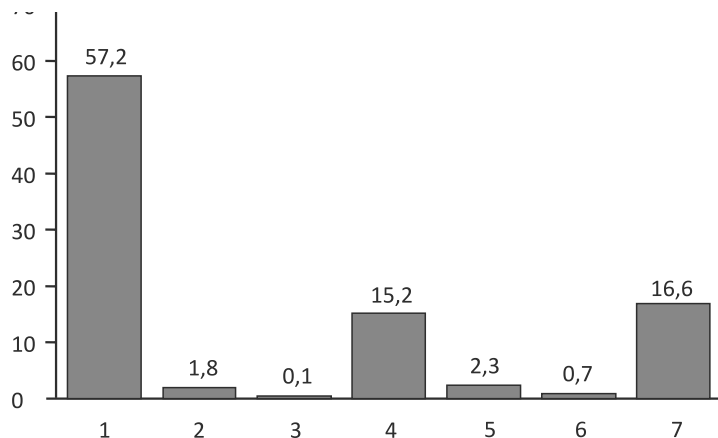


Рис. 2. Выявленная на УЗИ патология печени, поджелудочной железы и селезенки, при включении в исследование в Санкт-Петербурге, %: 1 — норма; 2 — стеатоз печени; 3 — фиброз печени; 4 — цирроз печени; 5 — стеатоз поджелудочной железы; 6 — фиброз поджелудочной железы; 7 — портальная гипертензия

При физикальном обследовании печени пациентов, недаром получившей название «молчаливого органа», печеночные проявления не были выявлены у 88,1 % пациентов. Врачи отмечали внешние признаки поражения печени у незначительного числа пациентов, участвующих в исследовании (телеангиэктазии — 3,0 %, желтушность склер — 1,7 %, пальмарную эритему — 2,2 %, «хлопающий» тремор — 0,1 %). Физикально у 8,3 % пациентов выявлялась гепатомегалия и реже — спленомегалия.

В популяции исследовавшихся пациентов во время второго визита регистрировались сопутствующие заболевания: гипертония, ожирение, гиперхолестеринемия, сердечно-сосудистые заболевания, кроме гипертонии, метаболический синдром, гипертриглицеридемия, сахарный диабет, климактерический синдром у женщин (20,3 %) (рис. 3). У пациентов Северо-Западного региона достоверно чаще, чем в целом по России в рамках DIREG 2, выявлялись артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа ($p < 0,05$).

Наличие факторов риска НАЖБП зарегистрировано у 95,4 % пациентов. Большинство пациентов имели избыточный вес или страдали ожирением. У обследуемых в Санкт-Петербурге самыми распространенными факторами риска служили индекс массы тела от 27 кг/м² и более — 83,5 % ($p < 0,05$) и абдоминальное ожирение — 82,5 % ($p < 0,001$), что достоверно выше по сравнению с общей популяцией обследованных пациентов в рамках DIREG 2. Абдоминальное ожирение оценивалось по рекомендациям IDF (2005) в соответствии с измерениями обхвата талии [25, 26]. Гиперлипидемия проявлялась в 70,5 % случаев, что также достоверно выше

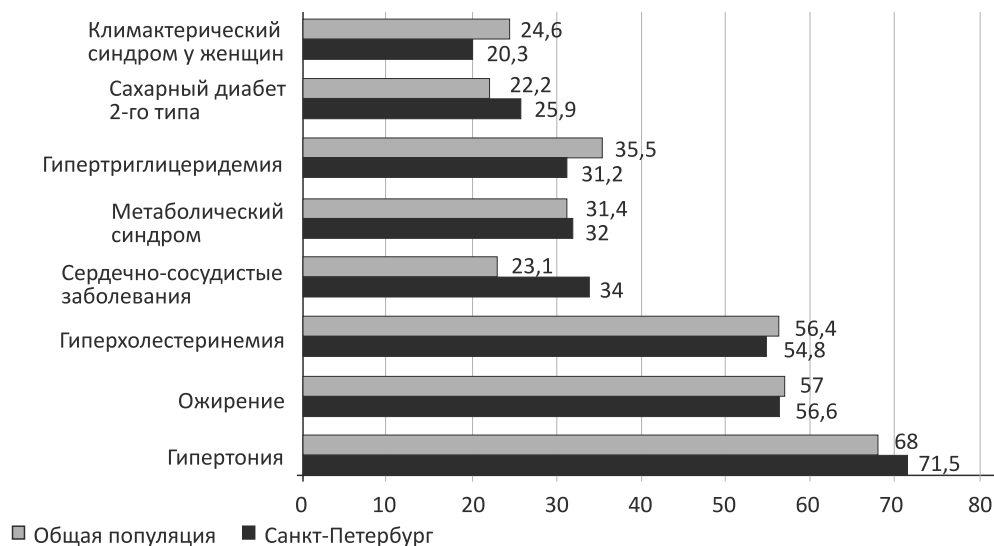


Рис. 3. Распространенность сопутствующих заболеваний в сравнении с общей популяцией пациентов DIREG 2, %

по сравнению с общей популяцией DIREG 2 ($p < 0,05$). Несмотря на то что тесная взаимосвязь сахарного диабета 2-го типа и НАЖБП хорошо известна и встречается достаточно часто, в исследованной популяции распространенность сахарного диабета 2-го типа составила всего лишь 25,9 % (рис. 4).

Соотношение цирротических и нецирротических неалкогольных заболеваний печени в изучаемой скринированной популяции составило 1 : 29,4 (3,4 %). Соотношение НАСГ и НАС было 1 : 3,42 (22,6 и 77,4 % соответственно) (см. таблицу).

Распределение стадий НАЖБП в изучаемой популяции г. Санкт-Петербурга в разных возрастных группах, %

Стадия НАЖБП	Возраст пациентов, лет						Всего
	18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–80	
НАС	17,5	34,8	37,8	38,5	39,9	41,9	38,0
НАСГ	5,9	8,4	17,3	11,8	11,6	5,2	11,1
НАНЦЖБП	23,4	43,2	55,1	50,2	51,5	47,1	49,1
Цирротические формы ЖБП	0,7	0,6	1,0	2,6	1,9	1,1	1,7

Основная тенденция распространенности НАНЦЖБП у женщин заключалась в прогрессивном росте выявляемости заболевания по мере увеличения возраста — от 17,8 % у пациенток 18–29 лет до 52,6 % у пациенток 40–49 лет. У женщин в возрасте 70–80 лет было отмечено преобладание НАС (45,7 %), в то время как НАСГ чаще диагностировали (13,8 %) в более молодом возрасте — 40–49 лет.

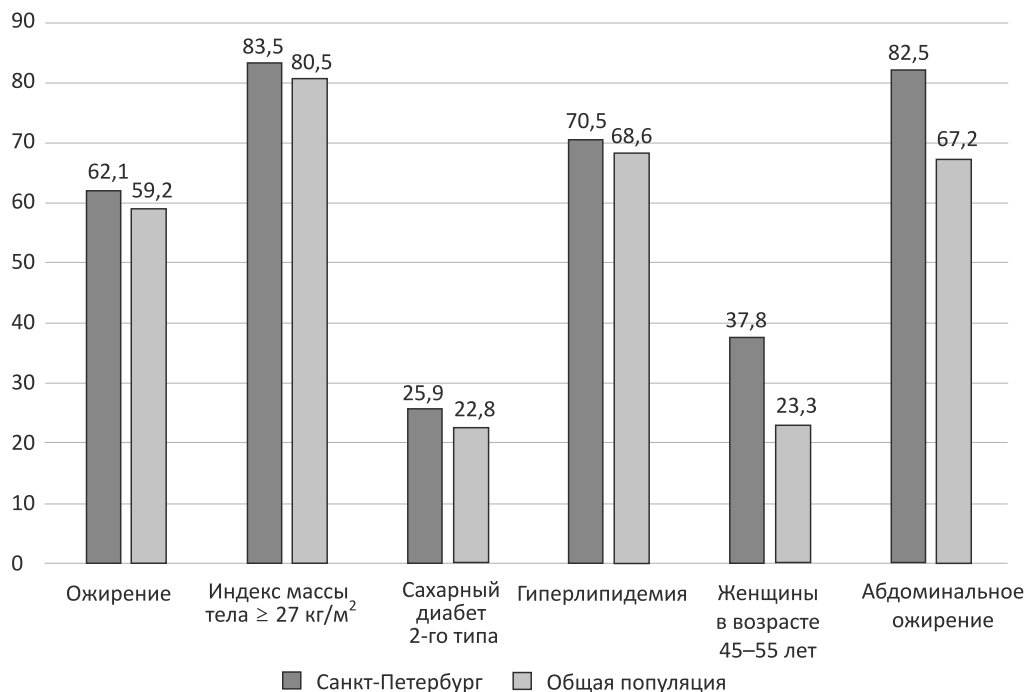


Рис. 4. Распространенность факторов риска НАЖБП в Санкт-Петербурге в сравнении с общей популяцией обследованных в рамках исследования DIREG 2, %

Максимальное значение распространенности НАНЦЖБП у мужчин (58,2%) было определено в возрасте 40–49 лет. У мужчин в возрасте 30–39 лет распространенность НАС достигла 38,5%. Преимущественное выявление НАСГ отмечалось у мужчин в возрасте 40–49 лет и составило 21,7% случаев.

Всероссийское эпидемиологическое исследование DIREG 2 проводилось под эгидой ведущих профессиональных сообществ в партнерстве с компанией «Санофи» в 16 городах Российской Федерации в 2013–2014 гг., в том числе и в Северо-Западном федеральном округе. В настоящий момент это исследование является самым крупным по данной тематике не только в России, но и в мире [23, 24]. Анализ результатов исследования проводился экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению печени и Национального интернет-общества специалистов по внутренним болезням.

В 2007 г. с целью изучения эпидемиологических особенностей НАЖБП у населения различных регионов России было проведено исследование DIREG 1 (30 754 пациента) [19], которое продемонстрировало распространенность НАЖБП в 27,0%, что приблизительно соответствовало уровню выявления этой патологии в западных странах, Японии и США [26–28].

Согласно результатам нового исследования DIREG 2, распространенность НАЖБП за 7 лет достоверно возросла на 10% и теперь составляет 37,3%. Такие результаты могут свидетельствовать, с одной стороны, о повышении осведомленности практикующих специалистов в отношении НАЖБП и, как следствие, о большей выявляемости этой патологии в условиях рутинной практики, с другой сторо-

ны, об отсутствии алгоритма ранней диагностики и профилактики этого состояния, а также об ухудшении внешних условий, способствующих развитию стеатоза печени (фастфуд, гиподинамия и т. п.) в течение последних 7 лет.

В нашем исследовании распространенность НАЖБП у пациентов Северо-Западного региона повышалась до возраста 40 лет, достигая пика в возрастной группе 40–49 лет, т.е. у сравнительно молодых людей трудоспособного возраста, и в целом составила 49,1 %. Эти данные позволяют рекомендовать тщательное обследование пациентов с наличием факторов риска НАЖБП в возрасте от 30 до 50 лет для своевременной диагностики заболеваний печени. Естественное течение НАЖБП предполагает развитие НАСГ у 12–40 % с формированием фиброза через 8–13 лет. В свою очередь, у 15 % больных НАСГ развивается цирроз печени с печеночной недостаточностью [29], а у 7 % больных цирроз печени в течение 10 лет трансформируется в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [30].

Если на поздних стадиях, когда уже сформирован цирроз, консервативная терапия способна лишь замедлить его возможную трансформацию в ГЦК и избежать радикальных методов лечения — трансплантации и хирургического вмешательства, то на ранних этапах изменение образа жизни, контроль факторов риска и правильно подобранная, вовремя начатая гепатотропная терапия позволяют взять НАЖБП «под контроль» вплоть до ее устранения. Между тем социально-экономическое бремя ГЦК весьма велико: так, затраты на ведение таких пациентов составляют 2,64 млрд рублей в ценах 2008 г. [31]. С течением времени хронические заболевания печени прогрессивно снижают качество жизни, приводя в том числе к инвалидизации и летальному исходу [22, 32]. В свете этого своевременная профилактика НАЖБП приобретает особое значение.

Медикаментозная терапия НАЖБП должна быть направлена на устранение главного патогенетического фактора НАЖБП — инсулинорезистентности. Для этих целей препаратами выбора становятся инсулиносенситайзеры, которые повышают чувствительность тканей к инсулину. В качестве инсулиносенситайзеров при лечении НАЖБП в широкой клинической практике в настоящее время применяется препарат из группы бигуанидов — метформин. Его эффект обусловлен уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза ТГ из жирных кислот и митохондриального окисления. В экспериментах на животных применение этого препарата приводило к уменьшению выраженности стеатоза печени, но его влияние на фиброз печени до сих пор не изучено [33]. При сочетании атерогенной дислипидемии и НАЖБП гиполипидемическая терапия требует особого подхода.

Учитывая общий патогенез заболевания, у пациентов с НАЖБП является оправданным применение статинов, но в последнее время в их отношении высказываются противоречивые суждения. Исследований по эффективности и безопасности статинов для лечения НАЖБП не так много. С одной стороны, в исследовании 2004 г. был показан положительный эффект статинов, которые у пациентов с инсулинорезистентностью, сопровождающейся дислипидемией и НАСГ, снижают риск побочных эффектов со стороны печени [10]. Однако существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифе-

ратором (PPAR), которые могут оказывать направленное действие на активность НАЖБП [34]. Кроме того, установлено, что повышение дозы статинов приводит к прогрессированию НАЖБП, что, в свою очередь, является одной из причин повышения атерогенной дислипидемии [35].

Выявлен интересный факт: независимо от того, в каких дозах применяются статины для лечения, всегда наблюдается повышение трансаминаз [36]. Таким образом, наличие НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии и диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения дислипидемии у данной категории больных. Можно начать с целенаправленного воздействия на снижение веса: изменение образа жизни, гипокалорийное питание, расширение двигательной активности. Эффективным и безопасным признано снижение массы тела не более чем на 1,6 кг в неделю, что достигается при суточной калорийности пищи 25 кал/кг и активных физических упражнениях [33]. Как указано в объединенных клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени, Европейской ассоциации по изучению диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL–EASD–EASO) (2016), 12-месячная интенсивная программа изменения образа жизни со снижением массы тела в среднем на 8 % приводит к значительному уменьшению стеатоза печени [37]. Результаты метаанализа свидетельствуют о корреляции уменьшения веса с уменьшением стеатоза и/или уровня активности сывороточных аминотрансфераз. Снижение веса на 4–14 % ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания триглицеридов в гепатоцитах (35–81 %), в пяти исследованиях показан гистологический эффект в виде уменьшения воспаления, в двух из них этот эффект статистически достоверен [38].

На сегодняшний день в качестве самостоятельной терапии при заболеваниях печени широко используются эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). В многочисленных исследованиях подтверждена их роль в функционировании клеточных мембран как гепатоцитов, так и других органов и тканей [39–41].

Использование ЭФЛ в качестве гепатотропной терапии имеет многолетнюю историю. В XIX в. А. Strecker впервые выявляет наличие холина в тканях молочной железы [42]. Затем в 1930 г. холин уже начинают использовать в составе лецитина для предотвращения ожирения печени у собак, получавших инсулин [43], и, наконец, в 1939 г. эссенциальные фосфолипиды были получены профессором Айкерманом при разделении фосфатидов, содержащихся в бобах сои. Эти разработки помогли изобрести патентованную субстанцию ЭФЛ, на основе которой был создан препарат «Эссенциале». «Эссенциале» известен в Германии уже с 1951 г., а в 1976 г. он впервые был зарегистрирован в СССР. Начиная с того времени одним из самых известных препаратов, к тому же имеющим наибольшую концентрацию эссенциальных фосфолипидов, является «Эссенциале форте Н». Он содержит 76 % 3-sn-фосфатидилхолина, что является наибольшей концентрацией ЭФЛ среди безрецептурных лекарственных препаратов, содержащих 3-sn-фосфатидилхолин как действующее вещество [44]. Сведения о содержании эссенциальных фосфолипидов в большинстве других препаратов на их основе неизвестны, поскольку не указываются производителями, а степень очистки предварительной субстанции не декларируется. В случае отличия по содержанию активного компонента (фосфатидилхолина) в препаратах фосфолипидов от такового в «Эссенциале форте Н»,

даже при одинаковой с ним дозировке (в мг), возможно снижение или непрогнозируемое (вплоть до появления нежелательных лекарственных реакций) изменение действия. Необходимо отметить, что результаты доклинических исследований препарата получены именно для «чистой» ЭФЛ-субстанции, без каких-либо дополнительных компонентов, что доказывает фармакологический эффект именно ЭФЛ [2, 44]. Поэтому важно знать, что дополнительные компоненты (примеси) могут оказывать влияние и менять свойства препарата в целом. Так, назначение ЭФЛ-содержащих препаратов с добавками в виде витаминов следует тщательно обосновывать в каждом конкретном случае. При этом необходимо учитывать физиологическое состояние организма (например, наличие беременности), аллергологический анамнез, возраст, профессию и другие факторы [45]. Эффективность «Эссенциале форте Н» тщательно изучена. Проведено более 200 рандомизированных клинических исследований на ЭФЛ [41].

Свою эффективность при НАЖБП «Эссенциале» продемонстрировал в российских и зарубежных клинических исследованиях. Три рандомизированных сравнительных исследования с участием пациентов со стеатозом печени показали снижение биохимических маркеров функции печени в сравнении с контрольной группой. В тех из них, где оценивалась жировая дистрофия печени с использованием УЗИ, в группе принимающих «Эссенциале» были подтверждены положительная клиническая симптоматика и улучшение исходов [2, 46, 47].

Заслуживают внимания два рандомизированных (одно слепое и одно открытое) исследования пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), имеющих диабет, ожирение или же оба фактора [34, 48–50]. Во всех исследованиях наблюдалось значительное улучшение функции печени у принимающих «Эссенциале» по сравнению с контрольной группой: снижение активности аминотрансфераз (3 исследования), уровня липидов в крови (3 исследования), уменьшение признаков стеатоза на УЗИ (4 исследования) и в одном исследовании — уменьшение признаков стеатоза, доказанное гистологическими методами.

В 2016 г. Российским обществом по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциацией эссенциальные фосфолипиды включены в клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени [38]. Клиническое значение ЭФЛ не уменьшается, несмотря на их длительное применение в медицинской практике, а возрастает. Они завоевали признание не только специалистов здравоохранения, но и пациентов.

Как показало исследование, распространенность НАЖБП в России не только остается на довольно высоком уровне, но и имеет четкую тенденцию к росту. Анализ результатов по Санкт-Петербургу показал более высокую частоту выявления НАЖБП в регионе, чем в целом по стране. В связи с этим полученные данные требуют осмысления и дополнительного анализа с учетом факторов риска, ассоциированных состояний и возрастных групп, подвергшихся скринингу. Представляются очень актуальными разработка и широкое внедрение образовательных программ для врачей и пациентов, особенно в группах повышенного риска. Важно подчеркнуть необходимость пристального внимания к пациенту с НАЖБП вследствие высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [51] и других ассоциированных состояний, в частности ожирения, которое является причиной смерти более 2,8 млн человек в мире ежегодно, с нарастающим ростом данной патологии у детей и беремен-

ных [52–54]. Подтверждением важности данной тенденции служит разработка тремя авторитетными профессиональными ассоциациями (Европейская ассоциация по изучению печени, Европейская ассоциация по изучению диабета и Европейская ассоциация по изучению ожирения) клинических рекомендаций по ведению НАЖБП у больных с сахарным диабетом и ожирением. Рекомендации находятся в открытом интернет-доступе с апреля 2016 г. [55]. Совершенно очевидно, что существует необходимость в дальнейшем усовершенствовании национальных стандартов по методам ранней диагностики и профилактики НАЖБП с позиции мультидисциплинарного подхода и оценки ассоциированных состояний, а также в проведении образовательных мероприятий для населения с учетом возрастных групп, факторов риска и региональных особенностей распространенности данной патологии.

Литература

1. Aithal G. P., Das K., Chowdhury A. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *GI Epidemiology: Diseases and Clinical Methodology*. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2014. P. 357–372.
2. Goncziar Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K. J., Johannes K. J. Randomized placebo-controlled double-blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes // *Med. Chir. Digest*. 1988. Vol. 17. P. 61–85.
3. Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B., Oh B. J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55. P. 434–438.
4. Макаров И. О., Боровкова Е. И., Казаков Р. Д. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012. № 4. С. 18–21.
5. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., Nagata C., Takeda J., Sarui H., Kawahito Y., Yoshida N., Suetsugu A., Kato T., Okuda J., Ida K., Yoshikawa T. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 1579–1584.
6. Haring R., Wallaschofski H., Nauck M., Dörr M., Baumeister S. E., Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase levels // *Hepatology*. 2009. Vol. 50. P. 1403–1411.
7. Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S., Kamel I. R., Brancati F. L., Guallar E., Clark J. M. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study // *BMJ*. 2011. Vol. 343. d6891.
8. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. P. 1947–1953.
9. Sookoian S., Pirola C. J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review // *Journal of hepatology*. 2008. Vol. 49, N 4. P. 600–607.
10. Goland S., Shimon S., Zornitzki T., Knobler H., Azoulay O., Lutaty G., Melzer E., Orr A., Caspi A., Malnick S. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment // *Journal of clinical gastroenterology*. 2006. Vol. 40, N 10. P. 949–955.
11. Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Самородская И. В., Ботнарь Ю. М. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации на рубеже веков: смертность, распространенность, факторы риска // *Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*. 2007. Т. 8, № 5. С. 5–11.
12. Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. Т. 1, № 17. С. 65.
13. McCullough A. J. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA // *Journal of digestive diseases*. 2011. Vol. 12, N 5. P. 333–340.
14. Мамедов М. Н., Озанов Р. Г. Метаболический синдром в реальных клинико-амбулаторных условиях: принципы диагностики и лечения // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2005. Т. 8, № 6. С. 41–45.
15. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды // *Лечащий врач*. 2010. Т. 2. С. 43–45.
16. Schwimmer J. B., Deutsch R., Kahen T., Lavine J. E., Stanley C., Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118, N 4. P. 1388–1393.

17. Поливанов В. А. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эссливер Форте и Эссенциале Форте Н // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009. № 1. С. 7–11.
18. Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 4. С. 32–38.
19. Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1 // American Journal of Clinical Medicine Research. 2015. Vol. 3 (2). P. 31–36.
20. Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening // Journal of Hepatology. 2011. Vol. 54. P. 332.
21. Цуканов В. В., Тонких Ю. Л., Каспаров Э. В., Куперштейн Е. Ю., Амелъчугова О. С., Лукичева Э. В., Васютин А. В. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (Распространенность и факторы риска) // Врач. 2010. № 9. С. 1–4.
22. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Трухманов А. С., Блинов Д. В., Пальгова Л. К., Цуканов В. В., Ушакова Т. И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41.
23. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., Troukhmanov A. S., Zimovina U. V., Palgova L. K., Blinov D. V., Shirokova E. N., Tsukanov V. V. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow // United European Gastroenterology Journal. 2015. Vol. 3 (1). P. 344–345.
24. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new world wide definition // Lancet. 2005. Vol. 366 (9491). P. 1059–1062.
25. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R., Donato K. A., Eckel R. H., Franklin B. A., Gordon D. J., Krauss R. M., Savage P. J., Smith S. C. Jr., Spertus J. A., Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // Circulation. 2005. Vol. 112 (17). P. 2735–2752.
26. Browning J. S., Szczepaniak L. S., Dobbins L. S., Nuremberg P., Horton J. D., Cohen J. C., Grundy S. M., Hobbs H. H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. 2004. Vol. 40 (7). P. 1387–1395.
27. Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference // Hepatology. 2003. Vol. 37. P. 1202–1219.
28. Nomura H., Kashiwagi S., Hayashi J., Kajiyama W., Tani S., Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan // Jap. J. Med. 1998. Vol. 27 (1). P. 142–149.
29. De Alwis N. M., Day C. P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears // J. Hepatol. 2008. Vol. 48 (suppl. 1). P. 104–112.
30. Sanyal A. J., Banas C., Sargeant C., Luketic V. A., Sterling R. K., Stravitz R. T., Shiffman M. L., Heuman D., Coterrell A., Fisher R. A., Contos M. J., Mills A. S. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C // Hepatology. 2006. Vol. 43. P. 682–689.
31. Игнатьева В. И., Авксентьева М. В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014. № 3. С. 3–11.
32. Макаров И. О., Павлов Ч. С., Шеманаева Т. В., Воеводин С. М., Муравей А. Ю. Современный взгляд на проблему лечения хронического гепатита во время беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. 2013. № 1. С. 22–25.
33. Шульпекова Ю. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение // Фарматека. 2007. Т. 141, № 6. С. 48–53.
34. Arvind N., Savaikar P., Rajkumar J. Therapy for NAFLD. A comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid // Indian J. Clin. Pract. 2006. Vol. 16. P. 21–24.
35. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. 182 с.
36. De Denus S., Spinier S. A., Miller K. Statins and liver toxicity: a meta-analysis // Pharmactherapy. 2004. Vol. 24, N 5. P. 584–591.

37. Lazo M., Solga S.F., Horska A., Bonekamp S., Diehl A. M., Brancati F.L., Wagenknecht L. E., Pi-Sunyer F. X., Kahn S. E., Clark J. M. Effect of a 12-month intensive life style intervention on hepaticsteato-sisinadults with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 3. P.2156–2163.
38. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Широкова Е. Н., Буеверов А. О., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О., Цуканов В. В., Маммаев С. Н., Маев И. В., Пальгова Л. К., Тихонов И. Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. № 2. С.24–42. URL: http://www.gastro-j.ru/files/24_42_1461884541.pdf (дата обращения 17.08.2016).
39. Лунатова Л. В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2010. № 3. С. 20–27.
40. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., Troukhmanov A. S., Zimovina U. V., Palgova L. K., Blinov D. V., Shirokova E. N., Tsukanov V. V. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow // *United European Gastroenterology Journal*. 2015. Vol. 3 (1). P. 344–345.
41. Gundermann K. J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases // *Pharmacol. Rep*. 2011. Vol. 63. P. 643–659.
42. Strecker A. Ueberinigeneneue Bestandtheile der Schweingalle // *Ann. Chem. Pharmacie*. 1862. Vol. 123. P. 353–360.
43. Argo C. K., Loria P., Caldwell S. H., Lonardo A. Statins in liver disease: amolehill, an iceberg, or neither? // *Hepatology*. 2008. Vol. 48, N 2. P. 662–669.
44. Василенко И. А., Долгова Г. В., Сорокоумова Г. М., Хайретдинов М. Н., Померанцева Т. Я. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов Эссенциале Форте Н, Фосфолип, Эссливер Форте // *РМЖ. Гастроэнтерология*. 2013. № 13.
45. Гуревич К. Г. Какие фосфолипиды «эссенциальнее»? // *Клиническая фармакокинетика*. 2004. № 1. С. 52–57.
46. Du Q. Treatment of 52 cases with hepatic dysfunctional fatty liver with Essentiale® // *Chin. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2004. Vol. 13. P. 21–24.
47. Liang H. Discussion of treatment of fatty liver using polyene phosphatidylcholine capsules // *Chinese Med. Fact. Mine*. 2006. Vol. 19. P. 43.
48. Cairella M., Callisto F., Godi R., Marchini G. Polyunsaturated phosphatidylcholine combined with vitamin B complex in the treatment of patients with disorders of the hepatobiliary function caused by unbalanced nutrition // *Clin. Ter*. 1989. Vol. 131 (4). P. 237–246.
49. Sun C., Zheng X., Tan Z., Cui F., Zhang R., Zhang H. Clinical observation on polyene phosphatidylcholine and metformin in the treatment of type-2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Focus*. 2008. Vol. 23, N 17.
50. Yin D., Kong L. Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus // *Med. J. Qilu*. 2000. Vol. 15. P. 277–278.
51. Pacifico L., Chiesa C., Anania C., De Merulis A., Osborn J. F., Romaggioli S., Gaudio E. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents // *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20. P. 9055–9071.
52. Forse R. A., Krishnamurthy D. M. Epidemiology and discrimination in obesity // *The ASMBS textbook of bariatric surgery*. New York: Springer, 2015. Vol. 1. P. 3–12.
53. Рзаева Р. Н., Мозговая Е. В., Пальгова Л. К. Стеатоз печени у женщин с ожирением. Особенности течения беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014. Т. LXIII, вып. 6. С. 55–65.
54. Рзаева З. Н., Мозговая Е. В., Пальгова Л. К., Прокопенко В. М., Тумасова Ж. Н. Особенности течения беременности у женщин при стенозе печени и ожирении // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013. Т. LXII, вып. 6. С. 47–54.
55. EASL — EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. URL: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00734-5/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00734-5/pdf) (дата обращения 23.09.2016).

Для цитирования: Пальгова Л. К., Барановский А. Ю., Ушакова Т. И., Юркина А. С., Блинов Д. В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2) // *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2017. Т. 12. Вып. 2. С. 118–135. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.201

References

1. Aithal G.P., Das K., Chowdhury A. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *GI epidemiology: Diseases and clinical methodology*. 2nd ed. Wiley-Blackwell, 2014, pp. 357–372.
2. Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K.J., Johannes K.J. Randomized placebo-controlled double-blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med. Chir. Digest.*, 1988, vol. 17, pp. 61–85.
3. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.*, 1980, vol. 55, pp. 434–438.
4. Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni u beremennykh s ozhireniem [Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among obese pregnant women]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya meditsina* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction], 2012, no. 4, pp. 18–21. (In Russian)
5. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N., Nagata C., Takeda J., Sarui H., Kawahito Y., Yoshida N., Suetsugu A., Kato T., Okuda J., Ida K., Yoshikawa T. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J. Gastroenterol*, 2007, vol. 13, pp. 1579–1584.
6. Haring R., Wallaschowski H., Nauck M., Dörr M., Baumeister S.E., Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase levels. *Hepatology*, 2009, vol. 50, pp. 1403–1411.
7. Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S., Kamel I.R., Brancati F.L., Guallar E., Clark J.M. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011, vol. 343. d6891.
8. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*, 2008, vol. 51, pp. 1947–1953.
9. Sookoian S., Pirola C.J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review // *Journal of hepatology*, 2008, vol. 49, no. 4, pp. 600–607.
10. Goland S., Shimoni S., Zornitzky T., Knobler H., Azoulay O., Lutaty G., Melzer E., Orr A., Caspi A., Malnick S. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *Journal of clinical gastroenterology*, 2006, vol. 40, no. 10, pp. 949–955.
11. Bokeriya L.A., Stupakov I.N., Samorodskaya I.V., Botnar' Iu.M. Serdechno-sosudistye zabolevaniya v Rossiiskoi Federatsii na rubezhe vekov: smertnost', rasprostranennost', faktory riska [Cardiovascular diseases in the Russian Federation at the turn of the century: mortality, prevalence, risk factors]. *Biulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN* [Bulletin NTSSh them. A.N. Bakulev RAMS], 2007, vol. 8, no. 5, pp. 5–11. (In Russian)
12. Korneeva O.N., Drapkina O.M. Nealkogol'naya zhirovaia bolezni' pecheni u patsientov s metabolicheskim sindromom [Non-alcoholic fatty liver disease in women with metabolic syndrome]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian J. gastroenterology, hepatology and coloproctology], 2007, vol. 1, no. 17, pp. 65. (In Russian)
13. McCullough A.J. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *Journal of digestive diseases*, 2011, vol. 12, no. 5, pp. 333–340.
14. Mamedov M.N., Oganov R.G. Metabolicheskiy sindrom v real'nykh kliniko-ambulatornykh usloviyakh: printsipy diagnostiki i lecheniya [Metabolic syndrome in real clinical and outpatient settings: principles of diagnosis and treatment]. *Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorov'ya* [Disease prevention and health promotion], 2005, vol. 8, no. 6, pp. 41–45. (In Russian)
15. Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T. Terapiya nealkogol'nogo steatogepatita pri metabolicheskom sindrome: fokus na essential'nye fosfolipidy [Treatment of nonalcoholic steatohepatitis and metabolic syndrome: focus on essential phospholipids]. *Lechashchii vrach* [Therapist], 2010, no. 2, pp. 43–45. (In Russian)
16. Schwimmer J.B., Deutsch R., Kahen T., Lavine J.E., Stanley C., Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*, 2006, vol. 118, no. 4, pp. 1388–1393.
17. Polivanov V.A. Farmakoekonomicheskii analiz terapii alkogol'noi bolezni pecheni v stadii steatoza i hepatita preparatami Essliver Forte i Essentiale Forte N [Pharmacoeconomic analysis of treatment of alcoholic liver disease in the stage of steatosis and hepatitis drugs and Essliver Forte Essentiale Forte N]. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* [Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology], 2009, no. 1, pp. 7–11. (In Russian)
18. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v Rossii [Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia]. *Rossiiskii zhurnal*

nal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian J. gastroenterology, hepatology and coloproctology], 2014, no. 4, pp. 32–38. (In Russian)

19. Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. *American Journal of Clinical Medicine Research*, 2015, vol. 3(2), pp. 31–36.

20. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. *Journal of Hepatology*, 2011, vol. 54, p. 332.

21. Tsukanov V.V., Tonkikh Iu. L., Kasparov E.V. Kupershtein E. Yu., Amel'chugova O.S., Lukicheva E.V., Vasiutin A.V. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni u vzroslogo gorodskogo naseleniia Rossii (Rasprostranennost' i faktory riska) [Nonalcoholic fatty liver disease in the adult urban population of Russia (Prevalence and risk factors)]. *Vrach [Doctor]*, 2010, no. 9, pp. 1–4. (In Russian)

22. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2 [Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among patient's outpatient practice of the Russian Federation: DIREG 2 study results]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian J. gastroenterology, hepatology and coloproctology], 2015, no. 6, pp. 31–41. (In Russian)

23. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., Blinov D.V., Shirokova E.N., Tsukanov V.V. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. *United European Gastroenterology Journal*, 2015, vol. 3 (1), pp. 344–345.

24. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*, 2005, vol. 366 (9491), pp. 1059–1062.

25. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C. Jr., Spertus J.A., Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, vol. 112 (17), pp. 2735–2752.

26. Browning J.S., Szczepaniak L.S., Dobbings L.S., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., Grundy S.M., Hobbs H.H. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 2004, vol. 40 (7), pp. 1387–1395.

27. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, 2003, vol. 37, pp. 1202–1219.

28. Nomura H., Kashiwaqi S., Hayashi J., Kajiyama W., Tani S., Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jap. J. Med.*, 1998, vol. 27 (1), pp. 142–149.

29. De Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J. Hepatoogy*, 2008, vol. 48 (suppl. 1), pp. 104–112.

30. Sanyal A. J., Banas C., Sargeant C., Luketic V.A., Sterling R. K., Stravitz R. T., Shiffman M. L., Heuman D., Cotterrell A., Fisher R. A., Contos M. J., Mills A. S. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*, 2006, vol. 43, pp. 682–689.

31. Ignat'eva V.I., Avksent'eva M. V. Analiz metodologicheskikh osobennostei issledovaniia po izucheniiu sotsial'no-ekonomicheskogo bremeni zabol'evanii v RF v ramkakh razrabotki standartnoi metodiki analiza stoimosti bolezni s tsel'iu ee ispol'zovaniia v otsenke tekhnologii zdравookhraneniia [The analysis of methodologic characteristics of researches on social and economic burden of diseases in Russia in the frames of development of standard cost of illness methodology for the health technology assessment]. *Farmakoekonomika. Sovremennaiia farmakoekonomika i farmakoepidemiologiia* [Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology], 2014, no. 3, pp. 3–11. (In Russian)

32. Makarov I. O., Pavlov Ch. S., Shemanaeva T. V., Voevodin S. M., Muravei A. Iu. Sovremennyy vzgliad na problemu lecheniia khronicheskogo gepatita vo vremia beremennosti [The modern view on the problem of treatment of chronic hepatitis B during pregnancy]. *Akusherstvo, ginekologiia i reproduktiia* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction], 2013, no. 1, pp. 22–25. (In Russian)

33. Shulpekova Yu. O. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: patogenez, diagnostika, lechenie [Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, treatment]. *Farmateka* [Pharmateka], 2007, vol. 141, no. 6, pp. 48–53. (In Russian)

34. Arvind N., Savaikar P., Rajkumar J. Therapy for NAFLD. A comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid. *Indian. J. Clin. Pract.*, 2006, vol. 16, pp. 21–24.

35. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaiia L. A. *Metabolicheskii sindrom i organy pishchevareniia* [Metabolic syndrome and digestive organs]. Moscow, 2009 182 p. (In Russian)

36. De Denus S., Spinier S.A., Miller K. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmactotherapy*, 2004, vol. 24, no. 5, pp. 584–591.
37. Lazo M., Solga S.E., Horska A., Bonekamp S., Diehl A.M., Brancati F.L., Wagenknecht L.E., Pi-Sunyer F.X., Kahn S.E., Clark J.M. Effect of a 12-month intensive life style intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010, vol. 3, pp. 2156–2163.
38. Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Pavlov Ch. S., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shul'pekova Iu. O., Tsukanov V.V., Mammaev S.N., Maev I.V., Pal'gova L.K., Tikhonov I.N. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease, the Russian Society for the Liver Study and the Russian Gastroenterological Association]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian J. gastroenterology, hepatology and coloproctology], 2016, no. 2, pp. 24–42. Available at: http://www.gastro-j.ru/files/24_42_1461884541.pdf (accessed: 17.08.2016). (In Russian)
39. Lipatova L.V. Neuroimmunnye mekhanizmy epilepsii kak kliuch k patogeneticheskomu lecheniiu zabolovaniia [Neuro-immune mechanism of epilepsy as a key to pathogenetic treatment of the disease]. *Epilepsii i paroksizmal'nye sostoiianiia* [Epilepsy and Paroxysmal Conditions], 2010, no. 2 (3), pp. 20–27. (In Russian)
40. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., Blinov D.V., Shirokova E.N., Tsukanov V.V. Non-alcoholic fatty liver disease risk factor assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. *United European Gastroenterology Journal*, 2015, vol. 3 (1), pp. 344–345.
41. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol. Rep.*, 2011, vol. 63, pp. 643–659.
42. Strecker A. Ueber einigeneue Bestandtheile der Schweingalle. *Ann. Chem. Pharmacie*, 1862, vol. 123, pp. 353–360.
43. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*, 2008, vol. 48, no. 2, pp. 662–669.
44. Vasilenko I.A., Dolgova G.V., Sorokoumova G.M., Khairtdinov M.N., Pomerantseva T.Ia. Sravnitel'noe izuchenie gepatoprotekturnykh preparatov Essentiale Forte N, Fosfogliv, Essliver Forte [Comparative study of hepatoprotective drugs Essentiale Forte N, Phosphogliv, Essliver Forte]. *RMZh. Gastroenterologiya* [RMJ. Gastroenterology], 2013, no. 13. (In Russian)
45. Gurevich K.G. Kakie fosfolipidy «essentsial'nee»? [What phospholipids are more «essential»?]. *Klinicheskaya farmakokinetika* [Clinical pharmacokinetics], 2004, no. 1, pp. 52–57. (In Russian)
46. Du Q. Treatment of 52 cases with hepatic dysfunctional fatty liver with Essentiale®. *Chin. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, vol. 13, pp. 21–24.
47. Liang H. Discussion of treatment of fatty liver using polyene phosphatidylcholine capsules. *Chinese Med. Fact. Mine*, 2006, vol. 19.
48. Cairella M., Callisto F., Godi R., Marchini G. Polyunsaturated phosphatidylcholine combined with vitamin B complex in the treatment of patients with disorders of the hepatobiliary function caused by unbalanced nutrition. *Clin. Ter.*, 1989, vol. 131 (4), pp. 237–246.
49. Sun C., Zheng X., Tan Z., Cui F., Zhang R., Zhang H. Clinical observation on polyene phosphatidylcholine and metformin in the treatment of type-2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Focus*, 2008, vol. 23, no. 17.
50. Yin D., Kong L. Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med. J. Qilu*, 2000, vol. 15, pp. 277–278.
51. Pacifico L., Chiesa C., Anania C., De Merulis A., Osborn J.F., Romaggioli S., Gaudio E. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20, pp. 9055–9071.
52. Forse R.A., Krishnamurthy D.M. Epidemiology and Discrimination in Obesity. *The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery*. New York, Springer Publ., 2015, vol. 1, pp. 3–12.
53. Rzaeva R.N., Mozgovaia E.V., Pal'gova L.K. Steatoz pecheni u zhenshchin s ozhireniem. Osobennosti tekhnii beremennosti [Hepatic steatosis in obese women. Peculiarities of pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases], 2014, vol. LXIII, issue 6, pp. 55–65. (In Russian)
54. Rzaeva Z.N., Mozgovaia E.V., Pal'gova L.K., Prokopenko V.M., Tumasova Zh.N. Osobennosti tekhnii beremennosti u zhenshchin pri steatoze pecheni i ozhireнии [Peculiarities of pregnancy in women with liver steatosis and obesity]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Women's Diseases], 2013, vol. LXII, issue 6, pp. 47–54. (In Russian)

55. EASL–EASD–EASO *Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. Available at: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00734-5/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00734-5/pdf) (accessed 23.09.2016).

For citation: Palgova L. K., Baranovsky A. Yu., Ushakova T. I., Yurkina A. S., Blinov D. V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia (Results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Vestnik SPbSU. Medicine*, 2017, vol. 12, issue 2, pp. 118–135. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.201

Статья поступила в редакцию 20 декабря 2016 г.

Статья принята в печать 10 марта 2017 г.

Контактная информация:

Пальгова Людмила Константиновна — доктор медицинских наук, профессор;

L_Palgova@mail.ru

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор; baranovsky46@mail.ru

Ушакова Татьяна Игоревна — кандидат биологических наук; t-ushakova@mail.ru

Юркина Алина Сергеевна — клинический ординатор; yurkinaalina@gmail.com

Блинов Дмитрий Владиславович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник;

blinov2010@gmail.com

Palgova Liudmila K. — MD, Professor; L_Palgova@mail.ru

Baranovsky Andrey Yu. — MD, Professor; baranovsky46@mail.ru

Ushakova Tatiana I. — PhD; t-ushakova@mail.ru

Yurkina Alina S. — Resident; yurkinaalina@gmail.com

Blinov Dmitry V. — PhD, Research associate; blinov2010@gmail.com